

Ticlopidine(Ticlid[®])으로 유발된 담즙울혈성 황달 1예

이화여자대학교 의과대학 내과학교실
우가은 · 조홍근 · 신길자

= Abstract =

A Case of Ticlopidine-Induced Cholestatic Jaundice

Ka Eun Woo · Hong Kun Cho · Gil Ja Shin

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Ewha Womans University

Ticlopidine, a platelet aggregation inhibitor, is widely used in the secondary prevention of stroke and previous manifestation of peripheral arterial occlusive disease. Ticlopidine is also used to prevent myocardial infarction and post-stenting occlusion after intracoronary stent implantation. The exact mechanism of action of ticlopidine is unclear, but likely involves the inhibition of platelet activity by the suppression of adenosine diphosphate-induced platelet aggregation. The most common adverse effects are gastrointestinal problems, skin reactions, and hematologic changes. The adverse hepatic effects are not frequent(4% in different series).

We experienced a case of ticlopidine-induced cholestatic jaundice, and report with review of literatures.

KEY WORDS : Ticlopidine(Ticlid[®]) · Cholestatic jaundice · Acute myocardial infarction.

서 론

Ticlopidine hydrochloride(Ticlid[®])는 죽상경화증의 합병증에 대한 약물요법이나 뇌졸중과 말초동맥 폐쇄 질환의 예방을 위하여 널리 사용되고 있는 혈소판 응집 억제제로서¹⁾, 관상동맥내 스텐트 삽입술(intracoronary stent implantation)시 스텐트 혈전증의 빈도를 감소시키기 위하여 아스피린과 함께 사용하기도 한다²⁾.

과거 수십여년간 많은 학자들이 뇌혈관계 및 심혈관계의 혈전색전증을 예방할 수 있는 약물을 개발하는데 관심을 기울여 왔다. 아스피린은 심근경색증이나 불안정성 협심증의 과거력이 있는 환자에서 심근경색증의 재발이나 이로 인한 사망을 감소시켜 왔다³⁾. Ticlopidine은 새로운 혈소판 응집 억제제로서 adenosine di-

phosphate(ADP)에 의해 유도되는 혈소판 응집을 억제하는 효과를 가지고 있으며, 현재 뇌혈관 질환의 치료, 허혈성 심장질환, 당뇨병 환자의 미세혈관 합병증의 예방, 말초혈관 질환 등에서 사용되고 있다⁴⁾.

가장 흔히 나타나는 부작용은 설사, 구역, 구토, 복부 경련 등의 위장관계 증상, 피부반응 및 혈액학적 변화이며⁵⁾, 간에 대한 부작용은 보고에 따라 다르나 약 4% 정도로서 흔하지 않은 것으로 되어 있고⁶⁾, 외국에서는 몇몇 저자들에 의해 ticlopidine 사용 이후에 발생한 담즙울혈성 황달(Cholestatic jaundice)이 보고되어 있으나²⁾⁷⁾⁸⁾ 국내에서는 아직 보고되어 있지 않다.

저자들은 급성 심근경색증으로 관상동맥내 스텐트 삽입술을 시행한 42세 남자 환자에서 ticlopidine 복용으로 발생한 심한 담즙울혈성 황달 1예를 경험하였기에 이를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 이○○, 남자 42세.

주 소 : 황달, 전신 소양증.

과거력 : 특이사항 없음.

가족력 : 특이사항 없음.

흡연력 : 50갑년.

현병력 :

1차 입원 : 환자는 내원 15분전부터 발생한 흉골하부의 쥐어짜는 듯한 흉통과 양측 상지로의 방사통, 발한을 주소로 본원 응급실 내원하였으며, 당시 심전도상 V₂₋₅의 ST 분절 상승 및 큰 T파 소견을 보였으며 III과 aVF의 상반되는 ST분절 하강의 소견을 보여(Fig. 1.) 급성 전측벽부 심근경색증으로 진단하고 혈전용해요법 및 해파린을 정맥으로 지속 주입하였다. 제2병일에 시행한 심초음파 검사상 좌심실 수축기능 저하(EF 48%)와 심첨부의 운동기능 상실, 전측벽부의 심한 운동기능 감소를 보였다. 제11병일에 관상동맥 혈관 조영술을 시행하여 좌관상동맥 전하행지의 중간부에 75% 협착 소견을 보여 제13병일에 관상동맥내 스텐트 삽입술을 시행하였다(Fig. 2, 3). 시술 이틀전부터 ticlopidine을 하루 500mg 경구투여하였다. 시술 다음날 한 차례 발열과 피부발진이 있었으나 점차 소멸되어 제17병일에 퇴원하였다.

2차 입원 : 환자는 퇴원 이후 점차 피부소양증 및 황달이 발생하였고 5kg의 체중감소가 있어 퇴원후 15일째에 재입원하였다.

이학적 소견 : 입원 당시 혈압 110/60mmHg, 체온 36.5℃, 맥박 84회/분, 호흡수 20회/분이었고, 체중은 60kg이었다. 급성 병색을 보였으며 전신의 황달색조를 보였고, 결막의 빈혈은 없었으나 공막의 황달색조를 보였다. 호흡음은 수포음이나 천명음 없이 깨끗하게 들렸고 심음은 규칙적이고 심잡음은 들리지 않았다. 복부에서 우측 늑골 하연으로부터 3횡지 크기의 등글고 단단하며 압통이 없는 간지 촉지되었다. 만성 간질환으로 인한 수장홍반, 거미상 혈관종, 여성형유방 등의 소견은 없었다.

검사실 소견 : 말초 혈액 검사상 헤모글로빈 12.1gm/dl, 헤마토크리트 35.6%, 백혈구 6900/mm³(중성구 65%, 임파구20%), 혈소판 363000/mm³이었으며 적혈구 침강속도는 37mm/hr이었다. 혈청 생화학 검사에서 1차 입원 당시에는 GOT 48U/l, GPT 27U/l, Total bilirubin 0.4mg/dl, ALP 89U/l로 정상소견을 보였으나, 2차 입원시에는 GOT 133U/l, GPT 369U/l, Total bilirubin 10.7mg/dl, Direct bilirubin 7.9mg/dl, ALP 555U/l, GGT 1117U/l를 보였고, 나머지는 정상 범위를 보였다. Prothrombin time도 정상 범위내이었다. B형 간염표식자에 대한 검사에서 HBs Ag(-), Anti-HBs(+), Anti-HBc(-)이었으며, C형 간염 표식자도

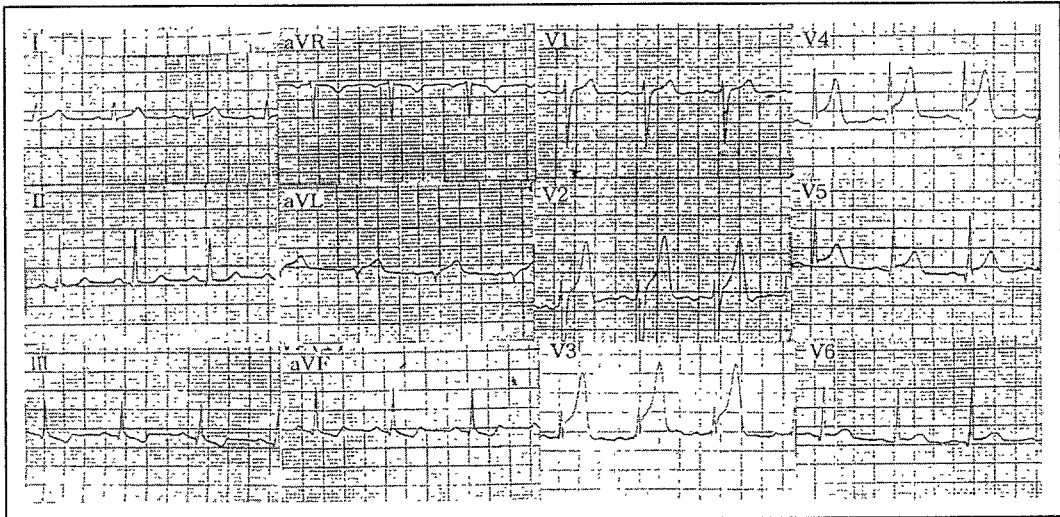


Fig. 1. ECG at arrival. There were ST segment elevation with tall T wave in V2-5 and reciprocal ST segment depression in III and aVF, suggested acute myocardial infarction, anterolateral wall.

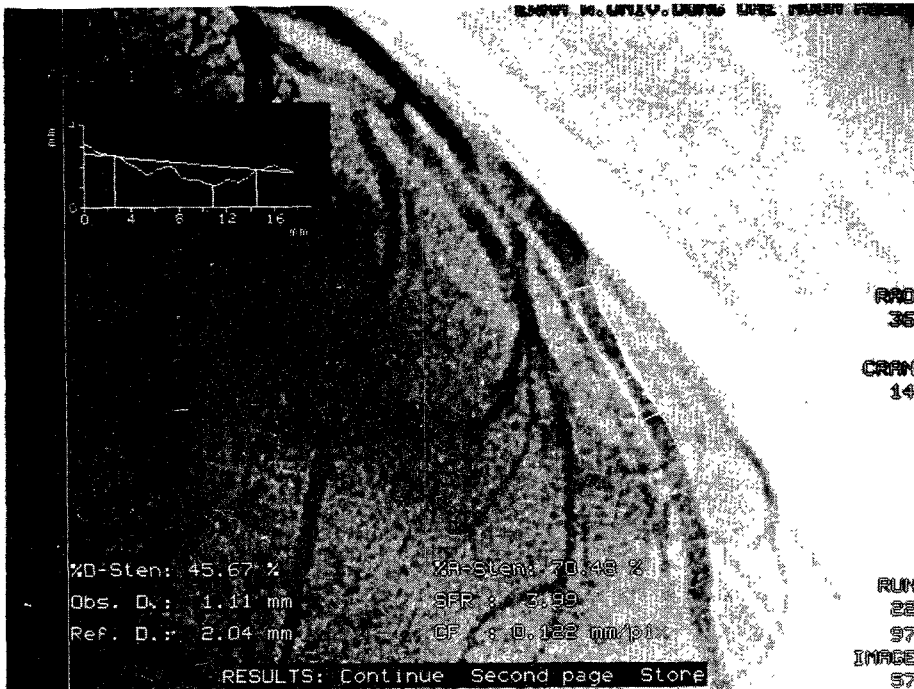


Fig. 2. Coronary angiography before PTCA. There was 75% narrowing of middle portion of left anterior descending artery.



Fig. 3. Coronary angiography after PTCA.

음성이었다.

방사선 소견 : 흉부 X-선 및 단순 복부 사진상 특이 소견 없었다.

복부 초음파 소견 : 정상.

치료 및 경과 : 환자는 입원 당시 아스피린, 안지오텐

신 전환효소억제제, Ticlopidine을 복용하고 있었으나, ticlopidine에 의한 담즙울혈성 황달로 생각하고 ticlopidine 투여를 중단하였다. 환자를 안정시키고, 피부소양증을 해소하기 위해 항히스타민제제를 투여하며 혈청 생화학 검사를 추적하던중 환자의 개인사정으로 퇴원하였으며, 1개월 후에 외래에서 재조사한 혈청 생화학 검사에서 total bilirubin 12.0mg/dl, direct bilirubin 8.6mg/dl로 bilirubin 수치의 감소는 없었으며, 간조직 생검은 시행하지 못하였다.

고 안

Ticlopidine hydrochloride(Ticlid[®])는 thienopyridine 유도체로서 정확한 작용기전은 아직 알려져 있지 않으나 ADP에 의해 유도되는 혈소판 응집을 억압함으로써 혈소판 작용을 억제하는 것으로 보여진다^{3,4)}. 경구 투여할 경우 90% 이상이 빠르게 흡수되어 투여후 1~3시간 사이에 최대 혈중농도에 도달하고³⁾, 음식물과 함께 섭취할 경우 흡수가 촉진되나 제산제와 함께 투여할 경우에는 흡수가 저하된다. 투여후 3일에서 5일 사이에 최대효과를 나타낸다⁴⁾.

뇌졸중, 심근경색증, 기타 혈관 사고에 의한 사망을 예방하는데 placebo나 아스피린보다 더 효과적이며, 허혈성 심장질환이 있는 환자에서 죽상경화증과 혈전증의 진행을 지연시키는데, 혈소판은 관상동맥 질환의 발병과 임상증상의 진행에 중요한 역할을 하고 있다⁹⁾. Platelet factor 4와 β -thromboglobulin과 같은 혈소판 특이성 단백질을 측정함으로써 혈소판 활성을 결정할 수 있는데, Ugarte¹⁰⁾ 등에 의하면 platelet factor 4의 농도가 건강대조군이나 전통적 항혈소판 치료를 받은 관상동맥질환 환자보다 ticlopidine과 전통적 치료를 병행한 관상동맥질환 환자에서 현저히 낮아져 있어 ticlopidine이 혈소판 활성을 예방함을 보여주었다. 반면에 Berglund¹¹⁾ 등의 연구에 의하면, ticlopidine 투여 8주 이후의 안정된 협심증 환자에서는 platelet factor, β -thromboglobulin, fibrinogen의 혈청 농도에 영향이 없는데, 이들 환자에서는 혈소판 재활성이 유발되어 thromboxane A₂를 분비함으로써 관상동맥 경련과 혈소판 응집이 일어나므로, 만성 안정성 협심증 환자에서 ticlopidine의 사용은 심근허혈을 개선시키지 못한다고 하였다.

또한 ticlopidine은 급성 심근경색증 환자에서 경색의 크기를 나타내는 CK-MB isoenzyme과 AST의 혈청농도를 낮추며¹²⁾, 이외에도 관상동맥 우회이식술시, 만성 동맥폐쇄성 질환, 당뇨병성 미세혈관 합병증에도 사용된다³⁾.

Palmaz¹³⁾ 등은 관상동맥내 스텐트 삽입술 후 발생하는 혈전증에 혈소판이 중요한 역할을 하고 있음을 처음으로 기술하였고, 최근에 Barragan¹⁴⁾ 등은 ticlopidine의 경구투여와 heparin의 경피투여로 기존의 coumadin과 저분자량 heparin 투여보다 스텐트 삽입술 후 혈전증 발생율이 감소함을 보고하였다.

Patrick²⁾ 등은 thromboxane A₂의 형성을 차단하는 아스피린과 ticlopidine을 병용한 경우와 아스피린 단독으로 투여한 경우에서 관상동맥내 스텐트 삽입술 후 스텐트 혈전증의 발생빈도에 차이가 없다고 보고하였으나, 연구의 대상이 적고 혈전증이 생긴 빈도가 낮아 두 약의 효과를 절대비교하기에는 적합하지 못하다고 생각된다.

Ticlopidine의 부작용은 보고에 따라 차이가 있으나 가장 흔한 것이 위장관계 증상(20~40%)으로 설사, 소화불량, 구역, 구토, 복통, 위염 혹은 궤양 등이 생길 수

있고, 이외에 피부발진(15%), 백혈구 감소증(1~8%), 간기능장애(4%) 등이 나타날 수 있다¹⁵⁾. 간기능 장애의 경우 ticlopidine의 투여에 의한 alkaline phosphatase의 상승은 흔히 있는 경우로, 약 6%의 환자에서 ticlopidine 투여후 1~4개월에 정상외의 2배 이상으로 상승하나 임상적인 중요성은 없다¹⁶⁾.

담즙울혈성 황달은 약물투여에 의한 특이성 영향(idiosyncratic effect)으로 발생하는 드문 부작용으로⁷⁾, 주로 약물투여후 1개월 이내에 임상증상이 나타나고 대부분 약물 중단후 2~3주 내에 혈청 생화학검사 수치가 정상으로 돌아오나 심한 경우 수개월 동안 지속되었다는 보고도 있다¹⁷⁾. Nurhussein¹⁾은 심방세동과 류마티스성 관절염의 과거력이 있는 뇌졸중 환자에서 ticlopidine을 하루 500mg 경구투여하여 1개월후 혈청 GOT, GPT 수치가 정상외의 10배 이상으로 상승되었다가 약물 중단 12주 후에 정상으로 회복된 예를 보고하였고, Ian⁷⁾ 등은 고혈압, 신부전, 심방세동, stage 0 전립선암의 병력이 있는 92세 환자에서 뇌졸중을 예방하기 위하여 ticlopidine을 투여하여 3개월후 혈청 total bilirubin 수치가 18.2mg/dl로 상승되었다가 약물 중단 5주후에 2.8mg/dl로 감소된 예를 보고하였다. 또한 Jerry¹⁸⁾ 등은 sulfa계 및 penicillin에 과민반응이 있는 69세 여자 환자에서 경미한 뇌졸중이후에 ticlopidine을 투여하여 혈청 간기능 검사상 이상소견을 보였다가 약물 중단 11일후 정상수치로 회복된 예를 보고하였다. 본 증례의 경우 간조직 생검은 시행하지 못하였으나, 보고에 의하면 간조직 생검을 시행한 경우 소엽내 호산성 괴사 및 문맥역을 중심으로한 원형세포 침윤을 보이거나¹⁹⁾, 중등도의 점상 괴사를 보인 예²⁰⁾가 있었다.

백혈구 감소증은 드물지만 종종 감염이 생길 경우 생명을 잃을 수도 있는 치명적인 부작용이다. 그러므로 ticlopidine을 사용할 경우 첫 3개월간은 백혈구 수치와 간기능 수치에 대한 지속적인 추적관찰이 필요하다¹¹⁾.

본 증례의 경우는 급성 심근경색증 후 관상동맥내 스텐트 삽입술을 시행한 환자에서 ticlopidine 투여 수일 후부터 담즙울혈성 황달이 발생한 예로, 대부분 약물 중단이후 2~3주 내에 혈청 생화학 검사 수치가 정상으로 돌아온다는 보고와는 달리, 약물 중단후 1개월 이상 bilirubin 수치의 감소가 없었으며 앞으로 지속적인 추적관찰과 필요시 간조직 생검이 요구될 것으로 생각된다.

요 약

담즙울혈성 황달은 ticlopidine 투여후 발생할 수 있는 부작용중 매우 드문 질환으로, 저자들은 1996년 11월 이화여자대학교 부속병원에 입원한 42세 남자 환자에서 ticlopidine 투여후 발생한 담즙울혈성 황달 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 더불어 보고하는 바이다.

References

- 1) MA Nurhussein : Ticlopidine-induced prolonged cholestasis. *JACS-December 1993* ; 41 : 1371
- 2) Patrick H, Shigeru N, Luigi M, et al : A Randomized Comparison of Combined Ticlopidine and Aspirin Therapy Versus Aspirin Therapy Alone After Successful Intravascular Ultrasound-Guided Stent Implantation. *Circulation 1996* ; 93(2) : 215
- 3) Matthew K, Alden R, Marisa L : Ticlopidine : A new platelet aggregation inhibitor. *Clinical Pharmacy 1992* ; 11 : 603
- 4) Jean-Pierre Desager : Clinical Pharmacokinetics of Ticlopidine. *Clin. Pharmacokinet 1994* ; 26(5) : 347
- 5) Pilar Ruiz-Valverde : Ticlopidine-induced granulomatous hepatitis. *The Annals of Pharmacotherapy 1995* ; 29 : 633
- 6) Mc Tavish D, Faulds D, Goa KT : Ticlopidine : An update review of its pharmacology and therapeutic use in platelet-dependent disorders. *Drugs 1990* ; 40 : 238
- 7) Ian S, FACP, James J : Severe Cholestasis Associated with Ticlopidine. *AJG 1994* ; 89(2) : 279
- 8) Jerry D Yoder, Gary J Algozzine, Geoffrey W Hill : More ticlopidine-induced cholestatic jaundice. *Am J Hosp Pharm 1994* ; 51 : 1821
- 9) Mehta J, Mehta P : Role of blood platelets and prostaglandins in coronary artery disease. *Am J Cardiol 1981* ; 48 : 366
- 10) Ugarte M, Teresa E, et al : Intracoronary Platelet Activation in Ischemic Heart Disease : Effects of Ticlopidine. *Am Heart J 1985* ; 109 : 738
- 11) Berghlund U, von Shenck H, Wallein L : Effect of Ticlopidine on Platelet Function in Men with Stable Angina Pectoris. *Thromb Haemost 1985* ; 54 : 808
- 12) Knudsen JB, Kjoller E, Skagen K, et al : The effect of ticlopidine on platelet functions in acute myocardial infarction. *Thromb Haemost 1985* ; 53 : 332
- 13) Palmaz JC, Garcia O, Kopp DT, et al : Ballon expandable intraarterial stents : Effects of antithrombotic medication on thrombus formation : Pros and cons in PTA and auxillary methods. Berlin : Springer-Verlag, 1989 : p170
- 14) Barragan P, Sainsous J, Silverstri M, et al : Ticlopidine and subcutaneous heparin as an alternative regimen following coronary stenting. *Cathet Cardiovasc Diagn, in press.*
- 15) Marie C, Gilles Z, Edgar B, et al : Intracoronary Stenting Without Coumadin : One Month Results of a French Multicenter Study. *Catheterization and Cardiovascular Diagnosis 1995* ; 35 : 1
- 16) L Jane Cassidy, Brenda G, Schuster, Lawrence S : Probable ticlopidine-induced cholestatic hepatitis. *The Annals of Pharmacotherapy 1995* ; 29 : 30
- 17) Miyahara K, K'asahara N, Kondo Y, et al : Changes in plasma lipids and abnormal lipoproteins in a patient with drug-induced cholestatic hepatitis. *Jpn J Med 1991* ; 30 : 354
- 18) James J, David A, Charles D : Ticlopidine-Induced Cholestatic Jaundice. *Clinical Pharmacy 1993* ; 12 : 398
- 19) Saint-Marc Girardin M-F, Cordonnier C : Ictere cholestatique et agranulocytose dus la ticlopidine. *Gastroenterol Clin Biol 1982* ; 6 : 716
- 20) Sondag D, Bader R, Claude P, et al : Hpatite la ticlopidine un nouveau cas. *Ann Gastroenterol Hpatol 1993* ; 29 : 40